

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

337

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MARGUERITE-RÉGINE BERGER

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
et de la Maternité de Lariboisière

Ancienne Interne de l'Hôpital de Rothschild
née à Paris le 20 septembre 1904

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE L'ACTION

des extraits eutanés et embryonnaires
sur quelques dermatoses infantiles
et sur les processus de cicatrisation eutanée

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ACTION DES EXTRAITS CUTANÉS
ET EMBRYONNAIRES
SUR QUELQUES DERMATOSES INFANTILES
ET SUR LES
PROCESSUS DE CICATRISATION CUTANÉE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MARGUERITE-RÉGINE BERGER

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
et de la Maternité de Lariboisière

Ancienne Interne de l'Hôpital de Rothschild

présentée à Paris le 20 septembre 1930

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE L'ACTION

**des extraits cutanés et embryonnaires
sur quelques dermatoses infantiles
et sur les processus de cicatrisation cutanée**

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1930



LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

Hydrologie, thérapeutique et climatologie.....	MM.
Anatomie	M. VILLARET.
Anatomie médico-chirurgicale.....	ROUVIÈRE.
Physiologie	CUNÉO.
Physique médicale	ROGER.
Chimie organique et chimie générale.....	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	LEMIERRE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BRUMPT.
Pathologie médicale.....	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale.....	CLERC
Anatomie pathologique	LENORMANT
Histologie.....	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale.....	CHAMPY.
Thérapeutique.....	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive.....	LOËPER.
Médecine légale.....	TANON
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	MÉNÉTRIER.
	RATHERY.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.....	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	L. BERNARD
Professeur sans chaire.....	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI Pathologie médicale.
ALAJOUANINE Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN..... Pathologie médicale.
BASSET..... Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN Pathologie médicale.
BINET..... Physiologie.
BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
BROCQ Pathologie chirurgicale.
BRULÉ..... Pathologie médicale.
CADENAT Pathologie chirurgicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHIRAY..... Pathologie médicale.
CLERC Pathologie médicale.
DEBRÉ..... Hygiène.
DOGNON..... Physique.
DONZELOT.... Pathologie médicale.
DUVOIR..... Médecine légale.
ÉCALLE..... Obstétrique.
FIESSINGER... Pathologie médicale.
GARNIER..... Pathologie expériment.
GATELLIER... Pathologie chirurgicale.
HARVIER..... Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER. Urologie.
HOVELACQUE. Anatomie.

MM.

HUTINEL..... Pathologie médicale.
JOYEUX..... Parasitologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale
LEMAITRE..... Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL.. Obstétrique.
LEROUX Anatomie pathologique.
LHERMITTE... Pathologie mentale.
LIAN..... Pathologie médicale.
MATHIEU..... Pathologie chirurgicale.
METZGER..... Obstétrique.
MONDOR..... Pathologie chirurgicale.
MOURE. Pathologie chirurgicale.
MULON..... Histologie.
PHILIBERT... Bactériologie.
QUÉNU..... Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils... Physiologie.
SÉZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) Pathologie médicale.
VAUDESCAL... Obstétrique.
VELTER Ophtalmologie.
VERNE..... Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET..... Pharmacologie
GUÉNIOT Obstétrique.
LEQUEUX..... Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE.... Parasitologie.
RETTERRER.... Histologie.
ZIMMERN..... Physiologie

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.
ALGLAVE..... Clinique chirurgicale.
AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU..... Clinique chirurgicale.
GOUGEROT.... Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique médicale.
LE LORIER.... Clinique obstetricale.

MM.
LEREBOULLET.. Clinique médicale in-
fantile.
LÉRI..... Clinique médicale.
MOCQUOT..... Clinique chirurgicale.
PROUST..... Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ... Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉ DES COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLET-BERT.....	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

A mon Père

*En témoignage de ma respectueuse
affection et de l'infinie reconnaissance
que je leur dois.*

A ma Sœur

A mes Frères

A ma Grand'Mère

(in mémoriam)

A tous les miens

A mon Président de Thèse

M. le Professeur CARNOT

Professeur de Clinique Médicale à l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine de Rouen

*Hommage de respectueuse et de
profonde gratitude pour l'intérêt
qu'il a bien voulu me porter et pour
le grand honneur qu'il m'a fait en
acceptant la présidence de cette thèse.*

A mon Maître

M. le Docteur DEVRAIGNE

Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière

*A qui je dois toute mon éducation
obstétricale, en témoignage de res-
pectueux et affectueux attachement.*

*Avec ma reconnaissance pour les
bienfaits de son enseignement et ma
gratitude pour m'avoir donné l'idée
de ce travail.*

A M. le Docteur SAUPHAR

En reconnaissance des conseils si éclairés qu'il n'a cessé de me prodiguer et à qui je dois le meilleur de ce travail.

A M. le Professeur CHAMPY

En témoignage de ma gratitude pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à cette thèse.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

M. le Professeur GILBERT

(in mémoriam)

M. le Docteur RIBADEAU-DUMAS

Médecin de la Salpêtrière

M. le Docteur HERSCHER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

En reconnaissance de l'enseignement de tous les instants qu'ils ont su me donner, pendant la trop courte année passée dans leur service.

MM. les Docteurs GANDY, TZANCK

Médecin des Hôpitaux

M. le Professeur GOSSET

MM. les Docteurs MAUCLAIR, SOUPAULT

Chirurgiens des Hôpitaux

M. le Docteur RUDAUX

Accoucheur des Hôpitaux

M. le Docteur GÉRARD

Radiologiste de l'Hospice des Enfants-Assistés

M. le Docteur ZADOC-KAHN

Médecin-Chef de l'Hôpital de Rothschild

M. le Docteur ASTRUC

Médecin de l'Hôpital de Rothschild

Faible témoignage de mon affection respectueuse et de ma gratitude pour la bienveillance et l'intérêt qu'il me porte.

M. le Docteur HERTZ

Chirurgien de l'Hôpital de Rothschild

**MM. les Docteurs SCHWAAB, WEILL, TRÈVES,
NISSIM et TROLLER**

Accoucheur et spécialistes de l'Hôpital de Rothschild

A mes Compagnons d'études

AVANT-PROPOS

Alors que les lésions cutanées les plus variables paraissaient devoir être traitées jusqu'à présent, soit par des modificateurs chimiques, soit par une alimentation différente de celle administrée jusqu'à l'apparition des troubles cutanés, soit par la méthode des choes, ou enfin par l'opothérapie thyroïdienne, hypophysaire ou autre, notre Maître, M. le Professeur Carnot, nous a montré tout l'intérêt que pouvait présenter un travail traitant de l'opothérapie poussée à sa spécialisation extrême, c'est-à-dire de l'usage d'extraits cutanés dans les lésions cutanées.

Mais, à côté de l'opothérapie cutanée proprement dite, les expériences de ces dernières années ont démontré l'efficacité des extraits embryonnaires dans les régénérations du revêtement épithélial.

Il est certain que les plaies étendues à épithélialisation prolongée, difficile ou impossible, doivent actuellement relever d'une thérapeutique nouvelle : de l'application d'extraits de peau en régénérescence active ou d'extraits embryonnaires.

Nous n'étudierons qu'un petit chapitre de la question. Notre modeste travail ne comprendra que les observations de quelques enfants porteurs de lésions irritatives,

avec ou sans perte de substances du revêtement cutané, et qui, sans aucune autre thérapeutique, ont tous présenté une amélioration cutanée, sinon la guérison complète de leurs lésions.

Mais ces faits dépendent d'un problème extrêmement important, le problème de la régénération des tissus, et avant d'aborder le chapitre clinique proprement dit, il nous faudra passer en revue, aussi succinctement que possible, l'évolution progressive des travaux qui ont été publiés sur cette question. Ces travaux ont posé, d'une part, des bases nouvelles à l'étude de la cytologie in vitro, d'autre part, ils ont orienté vers de nouvelles et scientifiques hypothèses l'étude de la prolifération et de la régénération épithéliale in vivo.

Nous verrons successivement : le mode de la réparation cutanée, les nouvelles données fournies par l'étude de la cytologie expérimentale, enfin les excitants de la prolifération cellulaire. Nous étudierons particulièrement l'action remarquable des extraits embryonnaires et des extraits cutanés sur la croissance et sur la régénération des organes et des tissus.

HISTORIQUE

On ne peut guère remonter très loin dans l'historique du problème de la régénérescence cutanée.

Cette question de biologie générale touche de près les grands problèmes de la croissance, de la régénération, des greffes et des tumeurs. C'est dire qu'il s'agit là de recherches touchant aux caractères fondamentaux de la vie.

Nos connaissances de la prolifération de la cellule vivante, même après le développement *in vitro* de la cytoculture, paraissent extrêmement limitées.

Nous n'envisageons plus le revêtement cutané comme seulement destiné à servir le sens du toucher.

Pour Dejust même, la peau représente une glande à sécrétions diastasiques, la plus importante de l'organisme, puisqu'elle est la plus étendue. Son altération, ou son déséquilibre dans ses rapports avec les autres glandes, donnent fatalement des accidents graves.

Notre maître, le professeur Carnot, a été un des premiers à envisager, en 1899, le problème thérapeutique de la régénérescence des organes.

Ziégler de Fribourg étudie, en 1900, la réparation expérimentale de nombreux tissus. En Amérique, Carrel, Ebeling et Fischer dotent de nouvelles bases la cytologie

moderne. Ils démontrent que l'extrait d'embryon et aussi les extraits de divers organes à multiplication active, accélèrent la croissance des tissus cultivés *in vitro* sur du plasma. C'est ainsi qu'actuellement l'addition d'extrait d'embryon aux cultures cellulaires constitue une méthode habituellement employée. La prolifération cellulaire est intense et rapide. Ebeling et Fischer se sont surtout préoccupés de préciser les substances qui agissent sur la croissance.

Carnot et Lelièvre ont aussi montré que des extraits d'organes en voie de régénération et de multiplication active, transposés chez un sujet neuf, activent la croissance des organes homologues : ainsi pour la moelle osseuse en voie d'hématopoïèse, pour le sérum qui se trouve dans les mêmes conditions après une saignée abondante, enfin pour les extraits de rein et de foie en régénération active.

Sans toucher au problème de la régénération cutanée proprement dite, mais dans le même ordre d'idée, Carnot et E. Terris montrent que les tumeurs et les extraits d'organes provenant d'animaux en inanition ou à l'engrais, provoquent expérimentalement des amaigrissements considérables dans le premier cas, une augmentation de poids rapide dans le second cas, et ceci vérifié cliniquement.

Dans une communication faite à la Société de Biologie en 1923, Carnot montre que les extraits embryonnaires accélèrent la croissance des têtards de grenouille. Chez le chien, l'ulcère gastrique expérimental régénère rapi-

dement après Injection ou ingestion d'extraits embryonnaires.

Hallopeau a publié quelques travaux, malheureusement interrompus, sur les extraits de peau de porc.

Mais il faut revenir à Carnot qui, en 1926, avec E. Terris, montra l'action des extraits de peau de lapin en régénération active sur les plaies cutanées.

En même temps, le professeur Roulet, de Genève, vérifie l'action activante des sucs embryonnaires sur le bourgeonnement des plaies cutanées expérimentales du cobaye.

Enfin, actuellement, M. Champy et T. Nakamura, au laboratoire d'histologie de la Faculté de Médecine de Paris, font des recherches sur l'action activante des extraits d'embryons sur la multiplication cellulaire. Ils étudient leur action locale sur des plaies symétriques chez le cobaye ; leur action générale, en faisant ingérer des globulines embryonnaires à des tétards, et aussi en pratiquant des injections intrapéritonéales chez les Cyprins Dorès, genre de poissons osseux.

Les résultats de tous ces travaux font qu'actuellement la thérapeutique des lésions cutanées s'oriente vers de nouveaux horizons. Nous concluons, grâce à nos observations personnelles, que M. le Dr Sauphar a bien voulu recueillir et suivre dans le service de la consultation prénatale de notre maître, M. le Dr Devraigue, accoucheur de l'hôpital Lariboisière, que les extraits de peau en régénération active et les extraits embryonnaires, en application externe, accélèrent la prolifération épithéliale et donnent une guérison surprenante par sa rapidité.

REGENERATION CUTANEE

Avant d'aborder le problème de l'action des organes en régénération active et des extraits embryonnaires, il nous faudra voir d'une façon générale le problème de la régénérescence cutanée, et aussi le mode de la réparation cutanée.

Nous nous bornerons aux enseignements de notre maître, M. le Professeur Carnot, qui déjà, en 1910, a étudié les différentes conditions dans lesquelles pouvait s'effectuer cette régénérescence.

Le processus de réparation paraît variable selon les cas où il se présente.

I. — Tantôt il s'agit d'observer les réparations survenant après une perte de substance localisée, due à un traumatisme. C'est seulement dans ce cas que les conditions idéales à l'observation scientifique sont obtenues. Deux ordres de faits interviennent nécessairement pour qu'il y ait régénérescence :

a) au cours des régénérations, il est indispensable qu'il y ait développement d'éléments anatomiques plus ou moins semblables aux anciens.

b) il faut que le groupement de ces éléments reproduise plus ou moins la forme antérieure.

Ces conditions de régénération sont remplies par l'action des extraits embryonnaires et cutanés employés au cours de nos observations. Alors même qu'il s'agissait de lésions anciennes, il a suffi de réveiller la vitalité des cellules épithéliales par l'apport de certaines substances contenues dans nos extraits pour que la réparation arrêtée jusqu'alors, soit par un processus d'infection locale, soit par un processus humoral, reprenne son cours normal.

II. — Il est beaucoup plus délicat d'observer les réparations épithéliales au cours de la vie normale des tissus, alors que seuls interviennent l'usure et le vieillissement des cellules. La prolifération tissulaire s'effectue selon les besoins nouveaux de l'organisme, dépendant seulement du fonctionnement cellulaire. Cette puissance régénératrice en suspens ne s'exagérera qu'à la suite d'une perte de substance pathologique ou mécanique ayant atteint l'intégrité du revêtement cutané.

III. — Tantôt enfin, les conditions d'observation sont tout à fait défectueuses. Dans tous les cas de toxi-infection le revêtement cutané est atteint dans sa vitalité. En même temps qu'il y a essai de régénération les cellules dégénèrent et il est pour ainsi dire impossible de suivre exactement la tendance proliférative. Aussi, dans toutes les expériences portant sur l'action locale des extraits embryonnaires et cutanés, il a fallu essayer d'éliminer l'infection de la plaie expérimentale. Les résultats histologiques donnés entre autres par le Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Paris, relativement à l'action des extraits embryonnaires sur des plaies de

cobaye, sont d'autant plus convaincants que l'infection locale a été pour ainsi dire nulle. Nous verrons ces résultats plus loin.

L'infection agit donc sur la régénération cutanée ; elle empêche ou provoque une cicatrisation fibreuse. Mais d'autres conditions biologiques peuvent influencer sur la prolifération épithéliale : l'asepsie, l'aération, la nutrition des plaies accélèrent le processus réparateur, de même certains autres produits l'excitent. Nous nous bornerons à citer seulement :

le contact mécanique des corps inertes ;

le massage des tissus ;

les composés iodés, la cantharidine, les solutions salines, les toxines à faibles doses ;

les extraits néoplasiques ;

en ne parlant pas, bien entendu, des extraits cutanés et embryonnaires que nous nous proposons d'étudier.

En somme, la peau fait partie du groupe des tissus dont la régénérescence est relativement aisée, tout au moins facile à observer.

Il est curieux de remarquer que les tissus se régénèrent d'autant mieux qu'ils sont moins compliqués, moins différenciés, moins fragiles ; somme toute plus près de leur forme embryonnaire et plus aptes à vivre dans des conditions défectueuses.

Si les tissus sont extrêmement différenciés, la régénérescence des cellules élevées dans l'ordre hiérarchique peut ne pas s'effectuer. Pourtant rien d'autre ne devrait s'opposer à leur prolifération que les conditions de vie défectueuses auxquelles elles sont soumises. En effet, la

propriété de croissance et de régénération des tissus paraît devoir être une propriété embryonnaire, modifiable et influençable.

De même, d'après Barfuth, un animal est d'autant plus susceptible de régénération qu'il est plus proche, ontogéniquement et phylogéniquement, de l'état unicellulaire.

Chez l'homme et chez les animaux supérieurs, la régénération n'affecte plus que des parties infimes de l'organisme, peau, muqueuses, tissu conjonctif et osseux, tissus glandulaires, tissu nerveux et nous sommes loin, malgré l'intrication encore possible de différents tissus, des régénéréscences considérables, pouvant passer pour de véritables développements post-embryonnaires, se rapprochant des reproductions asexuées des animaux inférieurs.

CONCLUSION

1. La peau est un tissu relativement facile à observer.
2. Son pouvoir de régénération dépend encore de ses propriétés embryonnaires, existe à l'état latent, est capable de renouveler le revêtement cutané d'une façon continue.
3. En cas de perte de substance, il n'est possible de réactiver cette fonction de régénération que par des éléments capables de réveiller, de stimuler ou d'alimenter les propriétés embryonnaires régénératives du tissu.
4. Les extraits cutanés et embryonnaires employés au cours de nos observations contiennent ces principes.

MODE DE LA REPARATION CUTANEE

Le tissu épithélial se régénère selon trois procédés :
par glissement simple, qui est le procédé d'urgence,
par dédoublement des couches voisines ;

par greffe, avec présence de nouveaux centres de prolifération ;

par division cellulaire directe ou indirecte.

Expériences de Carnot

Un premier exemple, des plus nets et des plus faciles à analyser, concerne la prolifération cellulaire qui suit une section ou une résection traumatique.

Le cas le plus simple est celui d'une section linéaire, telle que la réalisait Ranvier, avec un couteau à cataracte, sur la cornée du lapin ; « il se produit alors immédiatement, par un processus d'urgence, un glissement de « l'épithélium voisin, qui s'aplatit, rampe, roule au fond « de la brèche et la comble ». Ce processus classique, si bien décrit par Ranvier, est tout à fait exact. Il a été retrouvé, après section de la peau du rectum, par Quénu et Branca. Mais naturellement, il peut convenir qu'à de petites plaies : dès que la perte de substance est un peu étendue, il est incapable d'en assurer la réparation.

Force est, alors, de faire intervenir la prolifération cellulaire, processus plus tardif, mais beaucoup plus puissant.

A côté de ces simples sections linéaires, Carnot et Cornil étudient, en 1897, le processus de réparation des canaux et des cavités, après des résections de plus en plus larges, faites tantôt longitudinalement quant au sens des canaux (uretère, voies biliaires, trompes), tantôt transversalement.

Il se produit toujours une exsudation de fibrine qui obture la plaie avec, ensuite sur cette charpente provisoire, un rampement de l'épithélium de revêtement. Ultérieurement et très rapidement, il se produit une prolifération cellulaire qui complète le tapissement épithélial et rétablit la continuité, la perméabilité et l'étanchéité du conduit.

Ces auteurs ont encore pratiqué des résections beaucoup plus larges. Chez le chien, ils ont enlevé toute la calotte supérieure de la vessie, après en avoir ligaturé la base. La cavité s'est reconstituée par accollement fibrineux des lèvres de la plaie aux tissus voisins, principalement au grand épiploon amené à leur contact.

Sur cette nouvelle charpente il s'est produit, outre un acheminement épithélial, par glissement le long des bords : 1° des *greffes* d'épithélium ; 2° une prolifération *épithéliale*, très puissante et très active, reconstituant en quelques semaines la cavité et le revêtement épithélial primitif.

Enfin, toujours chez le chien, il a été constaté expérimentalement que les épithélium des cavités muqueuses vésical, gastrique, intestinale, biliaire) sont susceptibles

de greffes, au même titre que l'épiderme cutané. Après réalisation d'un ulcère gastrique expérimental très étendu, les couches sous-jacentes se plissent immédiatement et réduisent, des deux tiers environ, la surface de l'ulcère, en constituant une série de plis radiés. Sur l'espace resté découvert, il se forme toujours les mêmes processus de réparation : glissement épithélial sur les bords, greffes spontanées au milieu de l'ulcère, et, surtout, tant sur les bords que sur les greffes spontanées, une prolifération cellulaire considérable, qui recouvre l'ulcère d'un épithélium plat, mais restant très simplement composé uniquement de cellules à mucus.

Ces travaux de 1908 ont été patiemment poursuivis, et les auteurs ont pu suivre et comparer la vitesse de régénération muqueuse des ulcères gastriques expérimentaux, après intervention de beaucoup d'agents physiques, chimiques, biologiques, influençant la prolifération épithéliale.

En 1926, la vitesse de régénération des ulcères gastriques expérimentaux a été étudiée sous l'influence des extraits d'organes en régénération ou d'organes fœtaux en croissance rapide.

Les conclusions de ces travaux ont montré que l'ingestion ou l'injection d'une faible quantité d'*extraits embryonnaires* provoque, lors de la réparation des ulcères gastriques expérimentaux chez le chien, et d'une façon particulièrement facile à apprécier, une prolifération cellulaire intense, sans déviation néoplasique.

Nous étudierons plus en détail l'action des extraits embryonnaires et des extraits cutanés sur la régénères-

cence épithéliale ; qu'il nous suffise de démontrer dès à présent :

1° Qu'il ne semble pas y avoir une spécificité d'organe très poussée, puisque des régénérations très intenses de la muqueuse gastrique ont été obtenues avec des extraits de peau de fœtus.

2° Qu'il n'y a pas de spécificité zoologique très accentuée non plus, puisque les résultats ont été les mêmes avec des extraits d'embryons de chien, mouton, veau et poulet.

3° Que l'action de sucs embryonnaires sur la réparation des ulcères est à rapprocher des constatations de Carrel sur les cultures de tissus.

4° Que l'action de ces extraits embryonnaires paraît être due à une substance activant le pouvoir régénérateur des cellules, nommées cytopoiétine, ou tréphones.

**INTRODUCTION A L'ETUDE DE L'ACTION
DES EXTRAITS EMBRYONNAIRES. —
ETUDE CYTOLOGIQUE**

Quand on étudia les premières cultures de tissus in vitro, on crut que les cellules se nourrissaient des substances contenues dans le milieu, sang ou lymphé, où elles étaient cultivées.

Suivant Burrows, les cellules vivant dans du sérum se nourrissent des substances contenues dans le tissu lui-même et non pas dans le milieu.

Dans ces conditions, il était difficile d'obtenir des cultures cellulaires pures. Même celles de Ross Harrison n'étaient pas dans des conditions idéales puisque la migration et la prolifération de ses cellules étudiées étaient sous des influences complexes et obscures. Le milieu s'altérait du fait même de la sécrétion et du vieillissement cellulaire.

Carrel et Ebeling étudièrent l'effet du sérum et du plasma sur la culture des fibroblastes. Ils en conclurent que « la présence du sérum dans le milieu de culture n'augmente jamais la durée de la vie ou l'activité des cellules conjonctives ».

Le blanc et le jaune d'œuf, l'albumine cristallisée ne sont pas davantage nutritifs.

D'ailleurs le seul critérium de la valeur nutritive du milieu est l'augmentation de la masse du tissu et non pas la survie même pendant plusieurs semaines. Cette survie indique seulement que le milieu n'est pas toxique, que les cellules sont libres de se servir des substances nutritives contenues dans le fragment lui-même.

La première culture de fibroblastes, réalisée dans des conditions idéales grâce à l'apport de sucs embryonnaires, a été obtenue en janvier 1912 par Carrel et ses collaborateurs.

Depuis 1914, Ebeling entretient une culture pure de tissus embryonnaires de poulet qui se multiplie indéfiniment.

En 1921, Fischer obtient la première culture pure d'épithélium à partir des cellules iriennes adhérentes au cristallin de l'embryon de poulet.

Enfin on sait qu'actuellement on a pu avoir des cultures pures, mais temporaires, de lymphocytes et des grands mono-nucléaires à partir des globules blancs du sang ; des cultures pures de cellules cartilagineuses et des sarcomes fuso et globo cellulaires de poulet.

A quel apport de substances nouvelles est-on redevable d'avoir réalisé ces cultures pures ?

Il découle des expériences de Carrel et d'Ebeling, communiquées à la Société de Biologie, plusieurs faits capitaux.

1. Le suc de tissu embryonnaire est le seul milieu qui permette de maintenir indéfiniment du tissu épithélial et du tissu conjonctif en état de croissance. La prolifération est indéfinie. Ce phénomène a été observé pour la

première fois en 1912. Les cellules conjonctives et les fibroblastes ne se nourrissent pas de plasma. Seuls, les lymphocytes cultivés in vitro peuvent utiliser pendant quelques temps certaines substances contenues dans le sérum pour synthétiser leur protoplasma.

2. Les sucs embryonnaires constituent de véritables aliments qui ne sont pas seulement des hormones. Les principes qu'ils renferment sont appelés tréphones par l'auteur (τρέφω, je nourris). Cette définition comprend les substances fabriquées par certaines cellules et employées comme aliment par d'autres cellules.

3. Les tréphones sont des principes définis. Ce sont des substances azotées instables, fabriquées par l'embryon et certaines cellules de l'organisme adulte. Elles se rencontrent non seulement dans le tissu embryonnaire, mais aussi dans les tumeurs malignes, le tissu musculaire, le cerveau, le rein, la thyroïde des animaux adultes et surtout dans les *leucocytes*.

Elles sont précipitées avec les protéïdes par l'alcool, l'acétone et l'acide carbonique.

Elles sont affaiblies par chauffage à 56° pendant 1/2 heure, à 38° pendant 24 heures.

Elles sont détruites par réfrigération prolongée, par passage dans un filtre Berkefeld, par chauffage à 65°, par secouage, le radium, la filtration sur bougies Chamberland ou dans un sac de collodion.

4. Les extraits de leucocytes produisent sur les cultures pures de fibroblastes un effet analogue à celui des tréphones embryonnaires, et déjà, Renaut écrivait, 30 ans avant les travaux de Carrel : « les lymphocytes ap-

portent aux cellules fixes les matériaux dont elles ont besoin. »

Carrel dit encore : les leucocytes, comme les tissus embryonnaires, contiennent des substances qui déterminent la prolifération des cellules conjonctives.

A. P. Bastien partage l'avis de Carrel et de ses collaborateurs ; il écrit que les lymphocytes sont capables 1° de prélever dans le sérum les substances nécessaires à la constitution des tréphones ; 2° de céder ces tréphones à des fibroblastes dont la prolifération, momentanément arrêtée par épuisement, reprend alors de plus belle.

Les lymphocytes doivent être considérés comme des réservoirs de substances embryonnaires qui persistent pendant la vie entière au sein de l'organisme. Ils sont, suivant la juste expression de Ranvier, des glandes mobiles unicellulaires, et sécrétant des tréphones leucocytaires, c'est-à-dire des substances, qui servent d'aliment à des cellules d'une autre espèce.

Les lymphocytes sont les tréphocytes ou cellules nourricières des fibroblastes et peuvent déterminer la prolifération de ces cellules au sein des humeurs inhibitrices de l'organisme adulte.

5. Il existe deux substances différentes dans le sérum sanguin ; une *inhibitrice* de la multiplication des cellules épithéliales et des fibroblastes — d'autant plus accentuée que l'animal est plus âgé — ; une *stimulante* de la prolifération, précipitable par CO_2 chez l'animal jeune.

En 1924, les expériences indiquent que l'action frénatrice du sérum d'un animal adulte sur les fibroblastes homologues est due à deux groupes de substances anta-

gonistes, les unes activant, les autres retardant la multiplication cellulaire.

Les substances activantes, thermolabiles et précipitables avec les globulines, sont probablement de la même nature que les tréphones et proviennent vraisemblablement des leucocytes et des glandes endocrines. Les substances inhibitrices résistent au secouage et à la température de 65° et demeurent dans ce sérum avec les albumines.

L'action retardante du sérum des vieux animaux sur les fibroblastes homologues est due 1° à la diminution de certaines substances activantes et 2° à l'augmentation de l'effet inhibiteur des substances qui restent dans le sérum après précipitation des substances activantes par l'acide carbonique.

Cet effet inhibiteur doit être attribué à la fois à l'augmentation de la quantité des protéines avec l'âge et à une modification de leur qualité.

6. Un abcès à distance diminue la rapidité de la réparation d'une plaie aseptique, ou arrête complètement la régénération, parce que certaines substances toxiques sont libérées par le pus dans les humeurs. Il semble que les facteurs qui, comme la vieillesse ou une collection purulente, abaissent de façon permanente ou temporaire l'indice de croissance du sérum, et augmentent son pouvoir inhibiteur, dépriment en même temps l'activité régénératrice des tissus.

Le taux de cicatrisation d'une plaie vivo, de même que l'énergie de croissance d'un tissu in vitro, dépend probablement de la concentration dans la lymphe inter-

titielle de deux groupes de substances antagonistes qui activent ou retardent la multiplication cellulaire.

CONCLUSION

Lorsqu'on est en présence de lésions cutanées chroniques, rebelles au traitement ordinairement institué, différentes causes peuvent être incriminées.

1. La présence d'un certain état infectieux de la plaie elle-même, infection qui abaisse l'indice de croissance du sérum ou des humeurs cellulaires en même temps qu'elle renforce l'action inhibitrice.

2. L'impossibilité où se trouvent les leucocytes d'apporter in loco les substances nourricières et *régénérative* réalisant le pouvoir régénérateur des cellules mêmes, ou de sécréter dans le plasma sanguin les substances renforçant l'action activante du sérum et diminuant le pouvoir inhibiteur.

3. Plus le sujet est âgé, plus l'effet inhibiteur du sérum entre en jeu et moins rapide est la cicatrisation.

4. Les extraits embryonnaires redonnent aux cellules adultes leur capacité de prolifération primitive.

5. Les extraits cutanés que nous avons employés se rapprochant par leur cytopoïétine des tréphones embryonnaires doivent également agir sur la régénérescence du tissu épithélial.

LES EXCITANTS DE LA PROLIFÉRATION CELLULAIRE

Il faut ranger parmi les excitants de la prolifération cellulaire des éléments d'ordre physique, chimique ou parasitaire, enfin et surtout des actions humorales.

Outre les sections linéaires, les résections plus étendues et l'implantation de greffes, il existe des proliférations épithéliales par irritation permanente de la peau — accompagnées ou non de troubles pigmentaires — pouvant aboutir à des formations adénomateuses.

De même, diverses radiations, solaires, ultra-violets, R. X. peuvent agir sur la croissance et la multiplication des cellules.

Très nombreuses sont les proliférations cellulaires dues à l'intervention de substances chimiques. Mais selon la dose et la technique employée, tout comme pour les radiations, l'action des produits chimiques peut être cytolytique en même temps que cytopoiétique.

Nous ne ferons qu'énumérer :

l'alcool ;

la cantharide ;

différents baumes kératoplastiques :

goudron, arsenic, indol, très étudié ces temps derniers à propos de leur action cancérigène ;

les excitants parasitaires.

Tous ces excitants paraissent devoir agir non par eux-mêmes, mais par les modifications qu'ils apportent au milieu humoral, modifications qui ont pour conséquence l'exaltation du pouvoir prolifératif des cellules.

Certaines substances d'origine endocrinienne ont également cette action humorale.

• L'action de la thyroïde a été particulièrement étudiée et il semble que l'influence prolifératrice des extraits thyroïdiens soit inverse sur les différentes parties du corps (chez la grenouille).

L'hypophyse a une action plus uniforme, surtout son lobe antérieur.

Quant aux extraits de glandes génitales, leur action est également variable selon les tissus.

Ces substances glandulaires ne paraissent donc pas avoir une spécificité cellulaire et tissulaire bien établie. Selon les circonstances expérimentales, leur action a été sur tel ou tel groupe de tissus, parfois même au détriment de certains autres.

Il est curieux de rapprocher de ces faits certaines expériences de Champy faites sur des cultures cellulaires *in vitro*. Il s'agissait de prolifération cellulaire d'ovaires de lapin, cultivés sur du plasma et dans différentes conditions de nutrition : albumines simples ou globulines embryonnaires.

Alors qu'avec les albumines simples la prolifération du tissu conjonctif l'emportait de beaucoup sur celle du tissu épithélial, l'emploi des globulines embryonnaires, que l'on peut en somme considérer comme modificateur

humoral, donnait une vitalité toute nouvelle au tissu épithélial.

Mais nous abordons ainsi le chapitre essentiel de notre travail, l'étude des extraits embryonnaires et des extraits cutanés en régénération active.

EXTRAITS EMBRYONNAIRES

Nous essaierons, d'une façon évidente, de démontrer l'action remarquable des extraits embryonnaires sur la régénération cutanée. Mais ceci ne consisterait qu'à étudier trop arbitrairement une des applications thérapeutiques des sucs embryonnaires, alors que le problème est bien plus étendu. Il ne faut pas en effet oublier que, non seulement ces nouvelles substances ont apporté des bases toutes scientifiques à l'étude de la cytologie *in vitro*, mais qu'encore, selon les expériences très nombreuses de différents auteurs, elles paraissent avoir une action élective sur la croissance en général. De plus il est intéressant de remarquer, dès à présent, le parallèle qui existe entre l'action des extraits embryonnaires sur la croissance, et l'action cytopoïétique, proliférative des organes en régénération active qui, injectés à des sujets neufs, provoquent également chez eux une poussée proliférative de même ordre.

Il s'agit là en somme d'une action générale, tant pour les extraits embryonnaires que pour les organes en régénération active ; mais ces substances différentes en apparence, quant à leur origine, possèdent cependant une action locale identique dont l'étude est relativement aisée lorsqu'il s'agit de lésions cutanées.

Nous verrons donc successivement l'action des extraits embryonnaires sur la croissance ou action générale ; leur action sur la régénérescence ou action locale et nous en rapprocherons ensuite le mode d'action des organes en régénération active et particulièrement celle des extraits cutanés en régénération active.

Les extraits embryonnaires employés au cours des expériences ont été assez variables. On a utilisé les fœtus entiers ou seulement un organe fœtal (foie, rein, intestin, thymus, etc.) d'animaux divers (veau, agneau, porc) à une époque de gestation plus ou moins tardive. On a également utilisé les embryons de poulet à différentes périodes de leur développement, en général des embryons de 5 à 6 jours broyés dans l'eau salée aseptique et centrifugés ou filtrés.

Les extraits employés ont été des extraits frais, ou glycélinés, ou des extraits secs, ces derniers conservant longtemps leur action.

Champy et T. Nakamura ont cherché à avoir un extrait d'embryon plus sûrement actif, et ils ont isolé les globulines embryonnaires de petits embryons de mouton. Ils ont conservé ces globulines dans de l'alcool absolu, n'en faisant une solution saline physiologique qu'au moment de leur application thérapeutique.

Ils ont ainsi vérifié que ce n'étaient pas les albumines étrangères qui agissaient sur la nutrition des plaies, mais bien les globulines embryonnaires, celles-ci ayant d'ailleurs une action élective sur l'épithélialisation.

1. *Action sur la croissance*

Les extraits embryonnaires se sont montrés doués d'une activité remarquable sur la croissance.

Carnot en 1923, a étudié le développement des têtards de grenouille soumis à l'action stimulante des extraits embryonnaires.

Sur 100 têtards nourris médiocrement, par conséquent à développement normalement ralenti, chaque lot de 10 têtards a été soumis à l'action de substances variables que nous nous bornerons à énumérer :

Farine de froment diastasée

Poudre de foie de chien

Poudre de corps thyroïde, un centigramme tous les deux jours

Extrait hypophysaire

Thymus embryonnaire

Extrait glycéринé d'embryon de cobaye tous les deux jours

Extrait glycéринé d'embryon de poulet de 10 jours.

Poudre d'embryon de mouton de moins de 10 cm

Poudre d'embryon de mouton de moins de 5 cm

Pour un mois, il étudie :

1. La mortalité générale.
2. La moyenne des tailles.
3. L'apparition des pattes postérieures.
4. Le critérium de la métamorphose, c'est-à-dire la régénération caudale (après résection).

Le résultat de l'expérience montre l'action nettement

favorable des extraits embryonnaires, surtout pour les extraits d'embryon jeune employés en poudre.

Voici ces résultats en chiffres moyens :

a) Pour les témoins :

La mortalité générale est de 90 %.

La croissance est de 21 mm.

La régénérescence de la queue après résection est de 0 à 10 mm.

Pas d'apparition de pattes postérieures.

b) Pour 100 sujets soumis à l'action des extraits embryonnaires :

La mortalité générale est égale à 0.

La croissance est accélérée et de 34 mm.

La queue, après résection, atteint 11-12 mm.

La métamorphose est accélérée et les pattes postérieures apparaissent rapidement chez 50-60 % des sujets.

Seul, parmi les substances employées, l'extrait de corps thyroïdien a donné une métamorphose rapide avec apparition de pattes postérieures, mais aucun des sujets, sauf un, n'a vécu suffisamment longtemps.

D'autres expériences ont été poursuivies par les auteurs chez des rats de même souche, de même poids, nourris pareillement mais avec addition ou non d'extraits embryonnaires ou d'autres substances.

Pour 10 jours, voici la croissance exprimée en chiffres

— Addition de poudre d'embryon de

mouton 13,50 à 15 gr.

— Addition d'extrait glycériné d'embryon de poulet	13 et 13,50 gr.
— Addition de thymus	8 gr.
— Addition d'extrait thyroïdien ...	5 gr.
— Les témoins.....	8 gr.

Les conclusions sont donc les mêmes que dans l'expérience précédente. L'action des extraits d'embryon est évidente et, dans ces cas particuliers, les embryons sont d'autant plus actifs qu'ils sont plus jeunes et donnés en poudre.

L'espèce animale utilisée n'a pas grande influence ; ainsi que l'ont montré des expériences plus tardives sur la croissance des tétards (Carnot 1926).

Le poids des sujets dont l'alimentation a été additionnée d'extrait d'embryon de veau, monton, chien, poulet a été invariablement le triple de celui des témoins, 4 gr. 9 au lieu de 1 gr. 5.

Parmi les expériences faites sur l'action générale des sucs embryonnaires, il nous faut citer encore celles suivies au Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Paris dont nous devons les résultats à la bienveillance de M. le Professeur Champy à notre égard.

Elles ont porté d'une part sur les tétards d'Alytès obstétricaux, possédant un épithélium dans leur nageoire caudale, d'autre part sur des Cyprins dorés.

Dans le premier cas, les auteurs ont sectionné la queue des tétards. Les témoins ont été nourris avec de l'albumine d'œuf coagulé avec, tous les deux jours, de la salade cuite. Les autres ont eu en plus des *globulines* embryonnaires.

Au bout de 25 jours, la portion régénérée a été de 1/3 plus grande chez les animaux ayant eu des globulines embryonnaires que chez ceux qui n'avaient reçu que des ovalbumines ou même des albumines d'embryon.

Chez les poissons, les extraits ont été injectés dans le péritoine et, fait curieux, les globulines embryonnaires ont paru agir surtout sur l'élément épithélial des rayons cornés avec ralentissement de la prolifération conjonctive.

2. *Action sur la régénération*

Au cours des régénérations, nous avons déjà noté l'action des extraits embryonnaires sur la réparation des ulcères gastriques expérimentaux chez le chien, pratiquée par Carnot. Il existe, lors de l'introduction dans l'organisme d'extraits embryonnaires et au niveau de l'ulcère des proliférations épithéliales extrêmement végétantes et touffues, de véritables villosités dendritiques mais sans déformation et déviation néoplasiques proprement dites, sans rupture de l'harmonie de la régénération.

Des expériences portant sur des *organes sains* et en particulier sur les reins sont particulièrement édifiantes quant à l'action du suc embryonnaire (Carnot et Lelièvre).

Après néphrectomie unilatérale, le rein restant augmente régulièrement de poids. Après traitement embryonnaire, l'augmentation de poids dépasse de 30 à 35 % l'augmentation de poids du rein des animaux témoins non traités. Il existe en outre un nombre considérable de figures prolifératives et de kariokynèse, les cellules ayant jusqu'à 8-12 noyaux.

Pour les organes malades, l'amélioration n'a pu se manifester que lorsqu'il s'agissait de lésions récentes ; mais l'interprétation de ces faits est délicate, car il s'agissait de cas pathologiques humains. Chez des rénaux on aurait obtenu une régénération thérapeutique de l'organe malade.

Ceci pourrait encore rentrer dans le cadre des actions générales des extraits embryonnaires, par contre leur action locale sur les plaies cutanées permet d'affirmer d'une façon certaine leur efficacité.

Roulet de Genève a recherché si les tréphones pouvaient agir sur la formation et la naissance des fibroblastes dans le tissu de bourgeonnement des plaies chez des cobayes.

Il a pratiqué sur le dos de cobayes du même âge des plaies de 5 cm² et il les a traitées par du suc embryonnaire obtenu par le broyage d'embryons de poulet.

Sur une étude de 10 jours il donne les conclusions suivantes :

« 1° Le suc d'embryon injecté localement au niveau des plaies cutanées expérimentales chez le cobaye détermine un bourgeonnement actif, suivi d'une réparation rapide de la perte de substance.

2° Le suc embryonnaire agit surtout sur la diapédèse lymphocytaire et sur les transformations de ces éléments en fibroblastes ; son action sur l'épithélium est moins nette.

3° Le suc embryonnaire permet aux cellules fixes (fibroblastes) de reprendre leur potentialité embryonnaire et de proliférer activement pour assurer la régénération.

FIGURE I

Plaies de comparaison sur le dos d'un cobaye, vers le 14^e jour (à gauche, celle traitée par les globulines est complètement épithélialisée).

FIGURE II ET FIGURE III

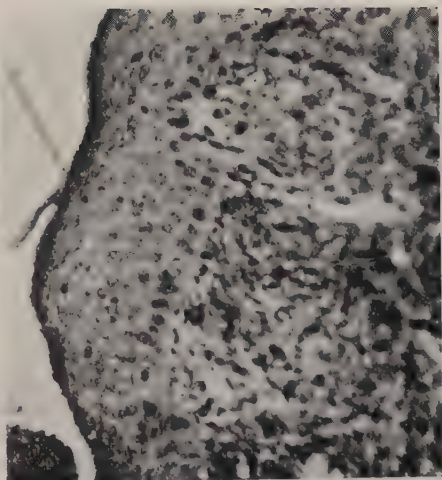
Comparaison de l'épaisseur du bourrelet épithélial de cicatrisation dans une plaie *traitée à gauche* et dans une plaie *témoin à droite* (afin de mettre toute erreur contre nous, nous avons choisi la région où le bourrelet témoin est le plus épais et la région où le bourrelet traité est le plus mince). Faible grossissement.

FIGURE IV

Figure montrant l'activité de la multiplication mitotique dans une plaie traitée.

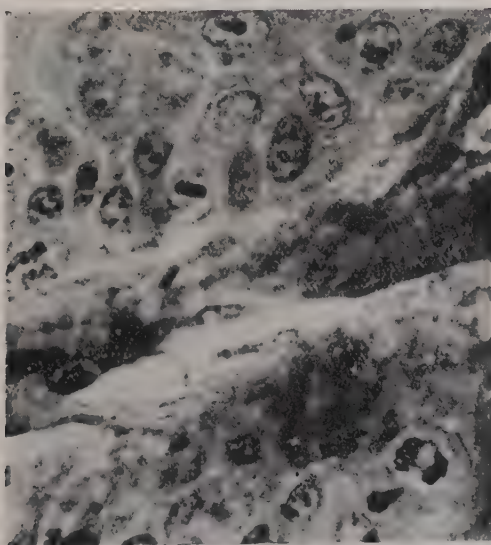
(Photographies extraites du travail de T. Nakamura. Soc. du Cancer).

I



III

IV



4° Le suc embryonnaire remplace la fonction nutritive des leucocytes considérés comme porteurs de substances qui conditionnent le bourgeonnement ».

On voit donc que les conclusions des travaux de Roulet concordent avec les conclusions de Carrel et de ses collaborateurs.

Nous retenons d'autre part, dans une communication faite par M. T. Nakcomura à la Société de Biologie, le 10 mai 1930, les résultats absolument concordants à ceux d'autres expériences.

De deux plaies symétriques faites à des cobayes de chaque côté de l'échine, celle qui était pansée aux globulines embryonnaires s'épithélialisait toujours plus vite que l'autre ; au bout de 10-12 jours la différence était nette : la plaie traitée à l'extract embryonnaire (globulines) était à peu près fermée, l'autre largement ouverte.

La vérification histologique de cette prolifération cellulaire active a été faite et on a constaté l'exubérance tout à fait remarquable du tissu épithélial qui était le siège de mitoses extrêmement nombreuses, alors que le tissu conjonctif ne réagissait pas davantage que dans les expériences témoins (voir figures).

ORGANES EN REGENERATION ACTIVE

Nous avons déjà remarqué que les extraits d'organes adultes sont également capables de donner un renouveau de vitalité aux organes homologues.

Carnot a rapproché de l'action des extraits embryonnaires l'action des néphropoïétines, substances contenues dans le prélèvement du sang ou du rein hyperplasié après néphrectomie unilatérale.

Les résultats sont comparables à ceux donnés par les extraits embryonnaires ; au point de vue histologique, apparition de cellules à 10-12 noyaux. De plus, si on donne aux animaux néphrectomisés des extraits de rein régénéré, la poussée d'augmentation de poids est plus précoce, plus rapide et plus intense de 30 à 40 % de plus que chez les témoins ayant leur hyperplasie normale (comme s'il s'agissait d'extraits embryonnaires).

Si les témoins prennent de l'extrait de rein normal, il n'y a aucune accélération dans le processus compensateur.

Les mêmes essais ont été tentés après résection large du foie ; là encore les expériences ont démontré l'action indiscutable des hépatopoïétines.

Il semble donc qu'au cours d'une régénération il apparaissent dans les organes ou les humeurs des cytopoïétines,

qui, injectées à des sujets neufs, provoquent chez eux une poussée proliférative de même ordre.

Rappelons encore la présence d'hémopoïétine dans le sang après hémorragie. Après saignée il se produit une régénération sanguine très active avec augmentation du nombre des hématies et modifications de la moelle osseuse.

L'expérience a montré que si l'on injecte à un animal neuf du sang en poussée hémopoïétique, ou le sérum, ou la moelle osseuse, on provoque aussi chez ce témoin une poussée de rénovation sanguine importante.

Il est curieux de rapprocher de cet ordre de faits l'hypothèse, vérifiée d'ailleurs par l'expérimentation, qu'ont avancée le P^r Carnot et Marguerite Carnot.

Au cours de la gestation, les cytopoïétines secrétées par le fœtus agiraient en tant qu'extraits embryonnaires et sur la mère et sur le produit de la gestation.

A l'appui de cette thèse, les auteurs font remarquer la concordance frappante de certains faits cliniques : l'augmentation de la masse sanguine qui atteint son maximum vers le 2^e mois et qui serait la cause des accidents gravidocardiaques des affections mitrales ; l'augmentation de volume des surrénales, du corps thyroïde, l'exagération de l'activité hépatique.

Expérimentalement, ces auteurs ont pratiqué une néphrectomie unilatérale chez des lapines en gestation. Il paraît établi que les hormones fœtales agissent surtout au cours des premiers jours de la gestation. En effet, le rein restant a augmenté dans les proportions de 72 p. 100 alors que plus tard l'hypertrophie compensatrice est à

peu près la même chez les lapines néphrectomisées, non pleines.

On peut donc admettre que les substances secrétées par le produit de la gestation agissent en tant qu'extraits embryonnaires.

Vérification en a été faite chez des lapines néphrectomisées et non gravides, ayant ingéré des extraits embryonnaires d'origines diverses. Le poids du rein fut de 50 à 75 p. 100 supérieur au poids initial.

Enfin Carnot et Terris ont été les premiers à provoquer une série de régénérations cutanées après scarification de la peau répétées tous les 3-4 jours.

Il semble donc que les organes ou tissus en prolifération active soient riches en substances, de nature mal définie, qui provoquent la prolifération cellulaire.

Appelés cytopoïétines ou tréphones lorsqu'il s'agit d'extraits embryonnaires, leur action humorale se rapproche beaucoup.

EXTRAITS CUTANÉS

En 1926, le Professeur Carnot, avec son collaborateur M. E. Terris, reprend la méthode indiquée à maintes reprises depuis 1900, à savoir : la stimulation de la prolifération cellulaire par des extraits d'organes en régénération active.

Nous avons déjà vu les résultats remarquables donnés par les extraits d'embryons, et nous allons maintenant étudier les résultats donnés par les extraits cutanés que nous avons employés selon la méthode du Professeur Carnot. Cette méthode a l'avantage de ne pas sacrifier les animaux utilisés tout en permettant d'avoir une peau en prolifération active.

Sur la peau du dos, préalablement rasée, de lapins, nous avons fait au scarificateur, ou plus simplement avec un bistouri, une multitude de petites plaies cutanées superficielles.

Ces scarifications ont été renouvelées tous les deux jours et, dès le début, le poil de ces animaux repoussa dans ce court laps de temps, de 1 cm. environ, et extrêmement vigoureux.

Après 12 jours environ, nous avons reséqué cette peau cicatrisée et nous en avons suturé les bords.

La peau ainsi enlevée a été coupée finement aux ci-

seaux ; elle a été déshydratée par le phosphate de soude anhydre, puis décantée dans de la glycérine.

Cet extrait glycérimé filtré, ainsi obtenu, a été utilisé au cours de nos observations en glycérolé d'amidon au 1/20, appliqué sur les plaies et les lésions dont nous avons désiré stimuler la cicatrisation.

Selon des techniques un peu différentes, nous aurions pu également employer la poudre d'extraits cutanés simplement déshydratée par le phosphate de Na anhydre, ou encore un extrait acétonique repris par l'eau ou les graisses.

Les premières observations parues en 1926 doivent être citées dans leur intégrité. Les auteurs ont utilisé poudres et extraits pour le pansement de larges plaies dont la réparation était difficile et traînante, et ils ont constaté une reprise presque immédiate de l'ipidermisation. « Des plaies atones, à bords décolorés, stationnaires depuis longtemps, reprenaient dès les premiers pansements à l'extrait de peau en régénération, une vitalité et une couleur plus franche et on pouvait suivre sur des décalques successifs la grande vitesse de la cicatrisation. »

TREPHONES ET CYTOPOIÉTINES

En résumé nous voyons donc que si les tréphones embryonnaires redonnent aux cellules leur capacité proliférative embryonnaire, les cytopoiétines des organes en régénération active provoquent elles aussi une poussée proliférative de même ordre chez des organes adultes.

L'action des hémopoïétines, néphro, hépatopoïétines est la même que celles des dermopoïétines des extraits cutanés adultes et se rapproche singulièrement de l'action des extraits embryonnaires.

Les expériences portant sur ces substances, tréphones ou cytopoiétines, ont essayé de les définir quant à leur composition biochimique. Les cultures pures de cellules in vitro ont permis de penser qu'il s'agissait là probablement d'un certain groupe de polypeptides pouvant servir directement à la nutrition des cellules. Cela se rapproche des conclusions de Carrel qui montraient que la substance active des sucs embryonnaires précipitait avec les protéines par l'alcool, l'acétone et l'acide carbonique.

APPLICATION A LA PATHOLOGIE DU REVÊTEMENT CUTANÉ

Comme on le verra par les observations qui suivent, nous avons appliqué l'action théorique ou expérimentale de ces tréphones ou cytopoïétines d'abord aux pertes de substances, puis secondairement aux modifications pathologiques momentanées de la structure épidermique, provoquées par diverses dermatoses. Nous avons vu que dans ces derniers cas les résultats cliniques obtenus n'étaient pas inférieurs à ceux qui avaient été observés dans le traitement de pertes de substances expérimentales.

Nous ne pouvons expliquer l'intimité des phénomènes qui se produisent car il ne nous a pas été possible de pratiquer chez les malades, quotidiennement, des biopsies nous permettant d'enregistrer pas à pas l'évolution des lésions jusqu'à la constitution d'un épiderme normal.

Notre expérimentation clinique nous permet toutefois de penser que ces tréphones ont une action particulièrement bienfaisante sur les processus cellulaires puisque leur application a amené, chez tous les malades, la disparition de l'état cutané pathologique et la constitution d'un nouvel épiderme sain.

TROIS OBSERVATIONS

publiées par Carnot et E. Terris en 1922

N° 1

Malade du service du Pr Jeanselme. Ulcère trophique développé sur une ancienne cicatrice de brûlure et intéressant toute la face externe de la cuisse gauche.

Série de pansements divers tentée sans résultats (pansements au sérum, emplâtre de Vigo, poudres kératoplastiques diverses). Pendant deux mois et sans modifications de l'ulcère trophique. Application de gelée à l'extrait glycéринé de peau de lapin en régénération.

Aussitôt prolifération des bords, bourgeonnement rouge et vascularisé du fond atone de l'ulcère, avancée rapide des lisières, apparition centrale d'îlots d'épidermisation, enfin extension accélérée des bords et des îlots à la rencontre les uns des autres jusqu'à fermeture de la plaie qui eût lieu en quatre semaines.

Une biopsie des bords de la plaie en pleine activité cicatricielle montre une prolifération fibro-plastique avec infiltration leucocytaire abondante, et des îlots de cellules épithéliales agglomérées.

N° 2

Cas traité à la Clinique Dermatologique de St-Louis

Ulcération trophique sur une cicatrice de favus, irradiée par roentgenthérapie dix ans auparavant.

La plaie a débuté par un petit bouton, excorié par le malade, et a bientôt atteint les dimensions d'une pièce de 2 francs.

A l'entrée à l'hôpital, cette plaie ne s'améliorait pas depuis deux mois, malgré divers traitements.

Applications d'extraits glycerinés de peau régénérée, renouvelées de quatre en quatre jours. Cicatrisation en vingt jours, malgré l'apparition d'une légère infection pyocyannique (qui cède à l'addition de quelques gouttes d'alcool).

N° 3

Large ulcère variqueux de la jambe droite chez un homme de 53 ans. Ulcération récidivante, qui avait mis antérieurement trois mois à guérir par le repos.

Ulcère d'une demi paume de main, sans amélioration depuis cinq mois.

Applications d'extraits cutanés en régénération. Aucune immobilisation, aucun traitement interne.

Déjà, après deux applications, apparition des premiers bourgeons ; apparition de petits points d'épidermisation visibles à la loupe.

Après douze jours, prolifération épidermique au pourtour de l'ulcère.

Trente-cinq jours suffisent pour amener la cicatrisation, le malade continuant à marcher.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation recueillie à l'Hôtel Dieu

1. D... Ferdinand, 5 juin 1929.

L'aspect général de ce sujet traduit un syndrome d'infantilisme avec modification des téguments à type de sclérodermie avec ulcérations.

Agé de 26 ans, il en paraît à peine 15, quoique sans troubles psychiques.

Taille petite. Poids : 46 kilogs.

Organes génitaux rudimentaires, seins développés, absence de système pileux, sauf quelques poils pubiens.

Compiquant ce syndrome d'infantilisme — cécité presque complète pour l'œil droit — acuité visuelle normale pour l'œil gauche. En 1928, double iridectomie pour cataracte bilatérale.

L'aspect des téguments porte les signes habituels de sclérodermie, peau ridée, plissée, mais c'est surtout aux membres inférieurs que les modifications des téguments sont marquées. La partie inférieure de la jambe, le coup de pied et le pied sont littéralement momifiés et apparaissent considérablement atrophies.

La peau tendue est le siège de troubles trophiques très marqués que traduisent des érosions et des ulcéra-

tions au niveau des deuxièmes orteils, de l'articulation meta-tarsophalangienne des premiers, mais surtout à la *région malléolaire externe gauche*, une ulcération à fond rougeâtre, légèrement sanieux, à bords irréguliers.

Elle se prolonge en arrière, mettant à nu le tendon d'Achille. Elle est douloureuse au moindre contact. Sa longueur est de 10 cm, sa hauteur de 7 cm. Cette ulcération est apparue quatre mois auparavant environ et n'a cessé d'augmenter, sauf une légère amélioration passagère au cours d'un séjour dans le service du Dr Milian, à Saint-Louis.

Après un mois de traitement à l'extrait thyroïdien, on donne quotidiennement 20 gouttes de la solution de Lugol avec adjonction de pansements quotidiens au sérum cytopoïétique. 25 jours de repos absolu.

On assiste à la transformation progressive de la plaie.

La plaie principale de la région malléolaire externe gauche perd son aspect sanieux, s'épidermise sur ses bords, bourgeonne à sa surface et finalement se comble. Au bout de deux mois, la *cicatrisation totale* est obtenue.

Le malade quitte l'hôpital mais est revu ultérieurement avec sa plaie réouverte.

II. — Claude D..., 8 mois.

Vient le 17 avril à la consultation externe de l'hôpital Lariboisière (service du Dr Devraigne) pour une lésion eczémateuse du front de la grandeur d'une petite paume de main. L'enfant est nourri au lait de vache, plus une farine.

Une seule application *d'extrait cutané* a suffi à faire

disparaître la lésion. La guérison complète a été obtenue en trois jours.

III. — D... Andrée, 13 ans.

A l'âge de 1 an 1/2, est apparu à la face postérieure de la partie moyenne de la cuisse gauche, une plaque de dermite qui a toujours été en s'accroissant, malgré tous les traitements locaux.

Actuellement cette plaque de forme arrondie, d'environ 13 cm. de diamètre, s'étend sur la face postéro-externe de la partie moyenne de la cuisse gauche.

Les examens de laboratoire pratiqués ont éliminé la tuberculose cutanée. L'enfant est hérédosyphilitique certaine, mais les traitements anti-syphilitiques n'ont pas agi jusque là.

En avril 1930, on commence une série de sulfars en injection sous-cutanée profonde au rythme de une par semaine (jeudi).

Trois applications d'*extrait cutané*. Et le 27 mai 1930, le placard est presque complètement sec ; seule une petite plaque d'environ 3 cm² est encore à vif et légèrement saignante.

IV. — Enfant R. E..., âgé de 2 ans.

Se présente avec des lésions d'eczéma aigu occupant toute la face et la région du cou qui audessus de la clavicule gauche, présente une région de diamètre d'une paume de main entièrement à vif, complètement dépouillée de son épiderme. De l'autre côté du cou, en arrière du

sterno-mastoïdien, deuxième région d'environ 5 francs, également complètement dépouillée.

L'enfant est pansé avec *des extraits cutanés et embryonnaires*.

Revu 48 heures après, un des assistants se refuse à reconnaître le petit malade, la cicatrisation est déjà complète.

La peau rouge au niveau des lésions témoigne par sa couleur seule de la présence des accidents antérieurs.

Observation recueillie à l'hôpital Bretonneau

V. — Enfant B. J..., 8 ans.

Brûlure à la face antérieure des deux cuisses par eau bouillante, à peu près symétrique, 10 cm. sur 6 cm. de chaque côté. La cuisse droite est soignée par les moyens habituels du service, c'est-à-dire éther et vaseline stérile.

La cuisse gauche est pansée avec des *extraits cutanés et embryonnaires*.

Après trois jours, la cuisse droite est toujours dans le même état, la cuisse gauche présente déjà des îlots d'épidermisation.

Au cinquième jour, le bénéfice est tel pour la cuisse gauche que l'expérience est abandonnée et les extraits cutanés et embryonnaires appliqués des deux côtés. L'enfant sort complètement guéri au dix-septième jour.

VI. — Enfant B. M..., 9 ans. (*Bretonneau*).

Appendicite avec péritonite. Opéré.

Drainage prolongé. Il persiste au niveau de la place du

drain une surface de 3 cm. sur 2 cm., bourgeonnante cruentée, atone, durant depuis trois semaines environ, malgré l'application de topiques divers.

En désespoir de cause, application *d'extraits cutanés et embryonnaires*.

La cicatrisation commence au bout de 24 heures et est complètement terminée au bout d'une semaine.

L'enfant quitte l'hôpital guéri.

VII. — Enfant G. L...

Eczéma papulovésiculeux de la face ayant débuté à l'âge de 3 mois et se reproduisant par poussées successives presque subintrantes.

L'enfant, actuellement âgé de 9 mois, pèse 7 kgs 600. Les membres sont grêles, mais la face est bouffie. Il paraît soufflé.

A son arrivée, l'enfant a toute la face prise, y compris le front et les oreilles, il crie d'une façon incessante et lorsqu'on lui maintient les mains, se frotte contre tout ce qui est à sa portée.

Il est nourri de farine à l'eau et de bouillon de légumes.

L'enfant est remis au régime alimentaire normal d'un enfant de son âge.

Applications larges *d'extraits cutanés et embryonnaires*.

La mère revient le lendemain et déclare que l'enfant, pour la première fois depuis bien longtemps, a dormi quatre heures de suite.

Le traitement est continué, les lésions sont moins rouges et moins suintantes.

Six jours après, cicatrisation. La peau du visage reste rouge, mais il n'y a plus de vésicules ni de lésions élémentaires d'eczéma.

La peau reprend peu à peu sa coloration normale.

Au bout de 15 jours l'enfant paraît guéri et a repris 275 gr.

VIII. — Enfant L. S..., 3 mois.

Eczéma séborrhéique du cuir chevelu avec croûtes épaisses que la mère essaie vainement depuis un mois de faire disparaître avec des onctions à la vaseline suivies de savonnage.

Application d'*extraits cutanés et embryonnaire* et, au bout de 48 heures, l'aspect du cuir chevelu est tellement net que le médecin chargé de la consultation de nourrissons, le Dr W..., étonné d'un tel résultat, surtout aussi rapide, vient demander quelle formule a été employée pour obtenir cette guérison.

IX. — P. L..., âgée de 8 ans.

Brûlure à la face postérieure du membre inférieur droit, eau bouillante.

Face postérieure de la cuisse: brûlure avec sphacèle de la longueur d'une paume de main. Intégrité du creux poplité.

Face postérieure de la jambe : toute la surface est cruentée, brûlure au 3^e degré avec sphacèle et larges cloques, puis suppuration. Les bords sont irréguliers.

Les pansements ont d'abord été faits à la pâte : oxyde de zinc, anoline employée à la consultation. Au bout de huit jours aucune amélioration.

Application d'extrait cutanés sur le face postérieure de la cuisse et sur la partie supérieure des lésions de la jambe.

Pansement renouvelé tous les deux jours.

Dès la deuxième application, les lésions de la face postérieure de la cuisse tendent vers la guérison, la brûlure était moins profonde.

Six jours après, guérison complète de cette partie, la peau est rosée, souple, normale.

Par contre, alors que les trois premières applications à la face postérieure de la jambe paraissaient agir, la suppuration ayant diminué, le bourgeonnement s'effectuant normalement, il y eut reprise de suppuration avec élévation de la température.

Les pansements à *l'extrait cutanés* ont été suspendus.

Pansements humides alcoolisés.

Pommade antérieurement utilisée.

Deux jours après, reprise des pansements mais cette fois, avec des extraits embryonnaires. 48 heures après, la plaie bourgeonne, la surface est rosée, les îlots de suppuration ont disparu, le mieux est manifeste.

Cette observation suit son cours actuellement.

X. -- Enfant G. P..., 11 ans.

Engelures avec crevasses constituant de véritables ulcères cyaniques. L'enfant est à l'huile de foie de morue

et à la viande crue ; localement aux bains d'eau de noyer et aux frictions à l'alcool camphré.

Tout ceci sans résultat.

Application d'extraits *cutanés et embryonnaires*. En une semaine, toutes les crevasses sont cicatrisées. La peau de la face dorsale des mains, qui était rugueuse, est devenue souple et douce. Il persiste seulement un certain degré d'acrocyanose qui disparaîtra progressivement si l'enfant se plie aux exercices de *mécanothérapie* qui lui ont été prescrits (malaxage d'une petite balle de caoutchouc pendant une minute, cinq ou six fois par jour, la main étant dans la position élevée).

*
* *

Nous ne reproduirons pas d'autres observations parce que ce sont des phénomènes de peu d'importance au point de vue pathologique, mais les extraits cutanés et embryonnaires donnent dans les gerçures du sein, si douloureuses et si fréquentes, des résultats absolument remarquables.

Les résultats sont ici extrêmement rapides, soulagement immédiat et guérison en moins de 48 heures.

Nous mentionnerons pourtant l'observation d'un homme adulte en vue du grand intérêt qu'elle présente.

XI. Il s'agit d'un homme de 48 ans habitant la grande banlieue et présentant depuis dix mois environ une perte de substance sensiblement arrondie, d'une diamètre de

6 cm. environ, siégeant au niveau de l'union du $\frac{1}{3}$ moyen et du $\frac{1}{3}$ inférieur de la face interne de la jambe gauche.

Cette ulcération torpide, d'aspect légèrement suppurant, présente des bords d'environ 2 mm. d'épaisseur et se continue par une zone asphyxique d'au moins 2 cm. de hauteur avant de permettre de retrouver les tissus d'apparence normale.

Cette ulcération est douloureuse spontanément, mais non à la palpation et rend au malade la marche et la station debout extrêmement pénibles.

Employé au chemin de fer, il a dû être changé de service et encore ne peut travailler qu'irrégulièrement.

Malgré l'absence de tout autre signe clinique et un W. négatif, un traitement spécifique ioduro-hydrargirique a été pratiqué pendant trois mois, basé sur la forme géométrique de la lésion et l'épaisseur des bords.

Aucun résultat n'a été obtenu. Pansements antiseptiques, pulvérisations, pansements au sérum physiologique, bande de caoutchouc pour amener l'hyperémie de la lésion. Toutes ces méthodes n'ont donné aucun résultat.

A peine a-t-on vu à deux ou trois reprise se produire, pendant quelques jours, une détersion de la plaie accompagnée de quelques bourgeons charnus, saignant facilement. Rapidement l'aspect sanieux se reproduisait avec nouvelle apparence torpide.

Le 3 mai, le malade est pansé avec des extraits embryonnaires incorporés à de la lanoline purifiée.

Revu le 17 mai, la lésion est réduite des $\frac{2}{3}$ au moins,

il ne persiste plus qu'une perte de substance de 2 francs environ, d'aspect rouge vif et de bon aloi.

Le malade est revu le 31 mai et la cicatrisation est absolument complète.

Nous n'avons vu le malade qu'à ces intervalles en raison de son éloignement, mais il a employé pour tout traitement l'onguent d'extraits embryonnaires que nous lui avions remis.

CONCLUSIONS

Dans nombre de cas, qu'il s'agisse de dermatoses ou de pertes de substances accidentelles, la régénération cutanée se fait très lentement ou même, à partir d'un certain moment, cesse de s'effectuer.

Divers auteurs se sont occupés de fixer quelles étaient les substances susceptibles de provoquer ou de hâter cette épidermisation.

L'opothérapie cutanée pratiquée avec des extraits de peau en voie de régénération a donné des résultats appréciables.

Il semble toutefois que l'opothérapie cutanée stricte agisse moins rapidement dans nombre de cas. On s'est adressé de préférence aux extraits embryonnaires obtenus après broyage complet des fœtus alliant ainsi les deux procédés.

Les substances embryonnaires actives ou tréphones possèdent une action épidermopoïétique incontestable.

Dans toutes les expériences faites tant en Amérique qu'en France, celle des deux plaies symétriques expérimentales traitée par les extraits embryonnaires cicatrise près de trois fois plus vite que l'autre.

En résumé, l'action des extraits cutanés et embryon-

naires sur la cicatirsation des plaies de toute nature est incontestable.

Il serait donc avantageux de doter la pratique courante de ce procédé thérapeutique véritablement scientifique, et dont on est en droit d'attendre les meilleurs effets.

Vu : le Doyen,

ROGER.

Vu : le Président,

CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BAKER ET CARREL. — **Action des lipoides du sérum sur la multiplication cellulaire.** (Soc. Biol. 1925, t. XCIII).
- BAKER ET CARREL. — **Effet des acides aminés et des composants dialysables du suc embryonnaire sur la multiplication des fibroblastes.** (Soc. Biol. 1926, t. XCV).
- BAKER ET CARREL. — **Au sujet du pouvoir inhibiteur du sérum pendant la vieillesse.** (Soc. Biol. 1926, t. XCV).
- BAKER ET CARREL. — **Produits d'hydrolyse de protéines et cultures de fibroblastes.** (Bull. Inst. Pasteur, 1928).
- M. T. BURROWS et C. A. NEYMANS. — (Journ. of. exp. méd. 1917, t. XXV).
- P. CARNOT. — **Les réparations expérimentales des tissus** (XIII^e congrès int. Méd. de Paris, 1900).
- P. CARNOT. — **Le problème thérapeutique des régénérations d'organes.** (Press. Méd. 1900).
- P. CARNOT. — **Sur le mécanisme de l'hyperglobulie provoquée par le sérum d'animaux en rénovation sanguine** (C. R. (Soc. Biol. 1906).
- P. CARNOT. — **Activité cytopoiétique des organes régénérés.** (Biol. 1906).
- P. CARNOT. — **Les greffes muqueuses ; leur application au traitement des ulcères gastriques** (C. R. Soc. Biol. 1908).
- P. CARNOT. — **Opothérapie embryonnaire** (C.R. Ac. Méd., 1922).
- P. CARNOT. — **Activation du développement par les extraits embryonnaires.** (Bull. Ac. Méd. 1922. C.R. Soc. Biol., 1923, t. XXXIX).
- P. CARNOT. — **Action des extraits embryonnaires sur la vitesse de régénération des ulcères gastriques expérimentaux.** (C.R. Soc. Biol. 1926, t. XCIV).

- P. CARNOT. — **Présentation de lots de têtards à croissance amplifiée par les extraits embryonnaires.** (C.R. Soc. Biol., 1926, t. XCV).
- P. CARNOT et Mlle CARNOT. — **Les cytopoïétines fœtales au cours de la gestation.** (Soc. Biol. 1927).
- P. CARNOT et Mlle DEFLANDRE. — **Action hémopoïétique du sérum et de la moelle osseuse d'animaux mis en poussée de régénération sanguine par des saignées répétées** (C. R. Soc. Biol. 1906).
- P. CARNOT et LELIEVRE. — **Sur l'activité nephropoïétique du sang au cours des régénérations rénales.** (C. R. Soc. Biol. 1906, T. CXLIX).
- P. CARNOT et LELIEVRE. — **Sur l'activité nephroïétique du rein fœtal.** (Ac. des Sciences, 1907).
- P. CARNOT et TERRIS. — **Des augmentations de poids provoquées par les humeurs et extraits d'organes d'animaux à l'engrais.** (C. R. Soc. Biol. 1925).
- P. CARNOT et TERRIS. — **Activation de la cicatrisation des plaies par des extraits embryonnaires ou de peau en régénération.** (Pr. méd. 31 juillet 1926 ; C. R. Soc. Biol. 1926, t. XCV).
- CARNOT et TERRIS. — **Action du sérum des animaux inanitiés.** (C. R. Soc. Biol. 1924, mars et juillet).
- CARREL. — **Les cultures pures de cellules en physiologie** (C.R. Soc. Biol. 1923, t. LXXXIX).
- CARREL. — **Nouvelle technique pour la culture des tissus** (C.R. Soc. Biol. 1923, t. LXXXIX).
- CARREL. — **Rôle des tréphones leucocytaires.** (C.R. Soc. Biol. 1924, t. XC).
- CARREL. — **Effet d'un abcès à distance sur la cicatrisation d'une plaie aseptique.** (C. R. Soc. Biol. 1924, t. XC).
- CARREL. — **Diminution artificielle de la concentration des protéines du plasma pendant la vieillesse.** (C.R. Soc. Biol. 1924, t. XC).
- CARREL. — **Au sujet de la nutrition des fibroblastes et des cellules épithéliales.** (C.R. Soc. Biol. 1926, t. XCIV).

- CARREL. — **Au sujet de la technique de la culture des tissus.** (C.R. Soc. Biol. 1927, t. XCVI).
- CARREL. — **Les milieux nutritifs et leur mode d'emploi dans la culture des tissus.** (C.R. Soc. Biol. 1927, t. XCVI).
- CARREL. — **La Cytologie nouvelle** (C.R. Soc. Biol. 1927, t. XCVI).
- CARREL. — **Les propriétés spécifiques des fibroblastes d'un sarcome du rat.** (C.R. Soc. Biol., 1927, t. XCVI).
- CARREL et BAKER. — **L'action des protéases sur la prolifération cellulaire.** (C.R. Soc. Biol. 1926, t. XCV).
- CARREL et BAKER. — **Le rôle des produits de l'hydrolyse incomplète de la fibrine dans la prolifération cellulaire.** (C.R. Soc. Biol. 1927, t. XCVI).
- CARREL et EBELING. — **Tréphones embryonnaires.** (C.R. Soc. Biol., 1923, t. LXXXIX).
- CARREL et EBELING. — **Survie et croissance des tissus in vitro.** (C.R. Soc. Biol. 1923, t. LXXXIX).
- CARREL et EBELING. — **Action du sérum sanguin sur les lymphocytes.** (C.R. Soc. Biol., 1923, t. LXXXIX).
- CARREL et EBELING. — **Tréphones leucocytaires et leur origine.** (C.R. Soc. Biol. 1923, t. LXXXIX).
- CARREL et EBELING. — **Action des acides aminés sur la croissance des fibroblastes.** (C.R. Soc. Biol. 1924, t. XC).
- CARREL et EBELING. — **Indice de croissance du sérum sanguin** (C.R. Soc. Biol., 1924, t. XC).
- CARREL et EBELING. — **Au sujet d'une famille de fibroblastes se multipliant in vitro depuis douze ans.** (C.R. Soc. Biol., 1924, t. XC).
- CARREL et INGEBRIGTSEN. — **Production d'anticorps par des tissus vivant en dehors de l'organisme.** (C.R. Soc. Biol. 1912, t. LXXXII).
- CHAMPY. — **Sur les phénomènes cytologiques qui s'observent dans les tissus cultivés en dehors de l'organisme.** (C.R. Soc. Biol., 1912, t. LXXII).
- CHAMPY. — **La présence d'un tissu antagoniste maintenant la différenciation d'un tissu cultivé en dehors de l'organisme.** (C. R. Soc. Biol. 1913, t. LXXV).

- CHAMPY. — **Quelques résultats de la méthode de culture des tissus.** (Arch. Zool. Exp. 1913, t. LIII).
- CHAMPY et GLEY. — **Influence des vitamines et des acides aminés sur la croissance des larves de grenouille. Comparaisons avec l'influence de la thyroïde.** (C.R. Soc. Biol. 1923, t. LXXXIX).
- A. P. DUSTIN. — **A propos des tréphocytes de Carrel et Ebeling.** (C.R. Soc. Biol. 1924, t. XV).
- EBELING. — **Culture pure d'épithélium proliférant in vitro depuis dix-huit mois.** (C.R. Soc. Biol., 1924, t. XC).
- EBELING. — **Culture pure d'épithélium thyroïdien.** (C.R. Soc. Biol. 1924, t. XC).
- FISCHER. — **Transformation des gros leucocytes mononucléaires en fibroblastes.** (C.R. Soc. Biol. 1925, t. XCII).
- JOLLY. — **Sur la durée de la vie et la multiplication des cellules animales en dehors de l'organisme** (C.R. Soc. Biol., 1903, t. LV).
- A. MAXIMOW. — **Culture des leucocytes du sang. Des lymphocytes et des monocytes aux fibroblastes.** (Bull. Inst. Past. 1928).
- T. NAKAMURA. — (Communication Soc. Biol., séance du 10 mai 1930).
- POLICARD. — **Les phénomènes de la réparation des fractures étudiés par la méthode de culture des tissus.** (Ac. Sc., 1927, page 117).
- F. ROULET. — **De l'action activante des sucs embryonnaires sur le bourgeonnement des plaies cutanées expérimentales chez le cobaye.** (C.R. Soc. Biol., 1926, t. XCV).

JOUVE & C^{ie}, Imprimeurs-Editeurs, 15, Rue Racine, PARIS. — I. M. L.
